

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-071344

(43)Date of publication of application : 16.03.1999

(51)Int.Cl.

C07C405/00
A61K 31/557

(21)Application number : 09-343343

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD
ASAHI GLASS CO LTD

(22)Date of filing : 12.12.1997

(72)Inventor : SHIRASAWA EIICHI
KAGEYAMA MASAOKI
NAKAJIMA TADASHI
NAKANO TAKASHI
MORI NOBUAKI
SASAKURA HIDEFUMI
MATSUMURA YASUSHI
MORISAWA YOSHITOMI

(30)Priority

Priority number : 08348614
09 74054
09172477Priority date : 26.12.1996
26.03.1997
27.06.1997Priority country : JP
JP
JP

(54) DIFLUOROPROSTAGLANDIN DERIVATIVE AND ITS USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having excellent intraocular pressure-decreasing activities, hardly providing eye irritation and influence to ocular tissue such as cornea, iris and conjunctiva, and also excellent in persistence of the activities, and suitably usable as a medicine for an eye disease.

SOLUTION: This compound is a fluorine-containing prostaglandin derivative of the formula [A is ethylene, vinylene, ethynylene or the like; R¹ is a 3-8C alkyl, a 3-8C alkenyl or the like; R² and R³ are each independently H, acyl or the like; X is CH₂, O or the like; Z is OR⁴ (R⁴ is H, an alkyl, an alkynyl, an alkenyl or the like), NHCOR⁵ (R⁵ is the same as R⁴) or the like] or a salt thereof, for example, 16-phenoxy-15-deoxy-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandin F_{2α} is cited. For example, a compound of the formula can be synthesized by using a Corey lactone as a starting material and further using a method similar to general Prostaglandin F_{2α}.



LEGAL STATUS

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-71344

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月16日

(51) Int.Cl.⁶

C 0 7 C 405/00

A 6 1 K 31/557

識別記号

5 0 3

A B L

F I

C 0 7 C 405/00

A 6 1 K 31/557

5 0 3 J

A B L

審査請求 未請求 請求項の数11 OL (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願平9-343343

(22) 出願日 平成9年(1997)12月12日

(31) 優先権主張番号 特願平8-348614

(32) 優先日 平8(1996)12月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願平9-74054

(32) 優先日 平9(1997)3月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願平9-172477

(32) 優先日 平9(1997)6月27日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000177634

参天製薬株式会社

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

(71) 出願人 000000044

旭硝子株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目1番2号

(72) 発明者 白澤 栄一

奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社研究所内

(74) 代理人 弁理士 泉名 誠治 (外1名)

最終頁に続く

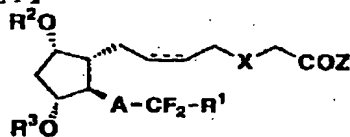
(54) 【発明の名称】 ジフルオロプロスタグランジン誘導体およびその用途

(57) 【要約】

【課題】 15位にフッ素原子2個を有するプロスタグランジン誘導体、および、それを有効成分とする医薬、特に眼疾患の予防または治療のための医薬、を提供する。

【解決手段】 一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体(またはその塩)、および、それを有効成分とする医薬、特に眼疾患の予防または治療のための医薬。なお、Aはビニレン基等、R¹はアリールオキシアルキル基等、R²、R³は水素原子等、ZはOR⁴(R⁴は水素原子やアルキル基)等を表す。

【化1】



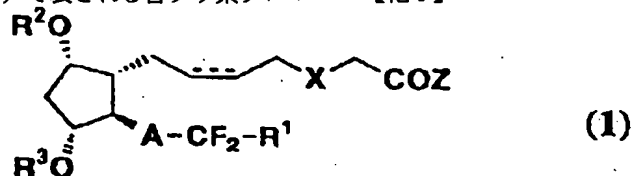
(1)

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(1)で表される含フッ素プロ*

*スタグランジン誘導体、またはその塩。

【化1】



(一般式(1)において、

A: エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、 $-\text{OCH}$ 102、 $-\text{SCH}_2-$ 、

R^1 : 置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルケニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のシクロアルキル基、置換あるいは非置換のアルアルキル基、または、置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基、

R^2 、 R^3 : それぞれ独立に、水素原子、アシル基、または下記の単結合、

X: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ 、

Z: $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^7$ 、または、 R^2 あるいは R^3 とZとが共同して単結合、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 : それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはアルアルキル基、
実線と破線の重複部分: 単結合、シス二重結合、またはトランス二重結合、を表す。)

【請求項2】Aがエチレン基またはビニレン基である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】Xが $-\text{CH}_2-$ である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】 R^2 、 R^3 が、ともに水素原子である、請求項1、2または3記載の化合物。

【請求項5】Zが $-\text{OR}^4$ である、請求項1、2、3または4記載の化合物。

【請求項6】 R^1 が、置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基である請求項1、2、3、4または5記載の化合物。

【請求項7】 R^1 が、フェノキシメチル基、3, 5-ジクロロフェノキシメチル基、または3-クロロフェノキシメチル基である、請求項6記載の化合物。

【請求項8】16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 、16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 50

α 、もしくはそれらのアルキルエステル、またはそれらの塩。

【請求項9】請求項1~8のいずれか1項記載の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項10】請求項1~8のいずれか1項記載の化合物を有効成分とする眼疾患の予防ないし治療のための医薬。

【請求項11】眼疾患が緑内障あるいは高眼圧症である、請求項10記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は15位にフッ素原子2個を有する含フッ素プロスタグランジン誘導体（またはその塩）、および、その化合物を有効成分とする医薬、特に眼疾患の予防ないし治療のための医薬、に関する。

【0002】

【従来の技術】天然のプロスタグランジン(PG)類は生体内において合成される一群の生理活性物質で、種々の生理活性を有する局所ホルモンとして生体各組織の細胞機能を調節している。天然型PGの一種であるPGF類は、局所的に眼に投与すると眼内圧を低下することが知られており、高眼圧症や緑内障の治療薬としての応用が期待されてきた(USP4, 599, 353など)。しかし、眼に対する刺激性を有し充血、角膜傷害など炎症性の副作用を伴うことが問題となっている。このため、これらの副作用のないPGF誘導体の開発研究が内外で活発に行われている。 ω 鎖に環構造を有するPGF誘導体も知られている。シエルンシャンツらは環構造を有するように変性したPGA、PGB、PGD、PGE、およびPGFの特定の誘導体が眼に対する刺激作用および充血作用が弱いことを報告した(特開平8-109132)。また、クロプロステノールやフルプロステノールの類似体を用いた緑内障および高眼圧症の治療用局所眼薬組成物(特開平7-165703)も報告されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】前記文献記載化合物中でも、特に、13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF2 α イソプロピルエステル(ラタノプロスト)は優れた薬効を示す化合物であり、そのラタノプロストを有効成分とする点眼剤

が、実際の医療の場で緑内障および高眼圧症の治療のために使用されている。しかし、ラタノプロストは眼に対する刺激性および充血作用は弱いものの、メラニン産生性や薬効持続性についてまだ改良の余地がある。特にラタノプロストのメラニン産生性が高く、虹彩色素沈着を引き起こすという副作用 (A. Alm et al., Ophthalmology, 102(12), 1743-1752(1995)参照) については解決されるべき課題として残されている。そこで天然型と同様の生理活性を有し、副作用が少なく持続性の高いPGF誘導体の開発が内外で鋭意検討されている。

【0004】一方、天然型の骨格を有するPGF2 α の15位にフッ素を導入した誘導体である15-フルオロ-15-デオキシPGF2 α は、ベツグロフ (Bezglou) らによって報告されている。15-フルオロ-15-デオキシPGF2 α は、呼吸器系の平滑筋に対し天然のPGF2 α の100倍の収縮活性と1000倍の弛緩活性を示し、消化器系および循環器系の平滑筋に対しては天然PGF2 α と同様の作用を示すという注目すべき薬理作用が報告されている (Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Biol., 6, 831(1989))。しかし、この化合物の眼疾患、特に緑内障、にかかわる薬理作用については知られていない。

【0005】また、15-フルオロ-15-デオキシPGF2 α 以外に15位にフッ素原子を有するプロスタグランジン誘導体は全く知られておらず、特に15位にフッ素原子を2個有する15, 15-ジフルオロ-15-デオキシPGF2 α 誘導体については化合物自体も*

*の合成法も知られていない。

【0006】

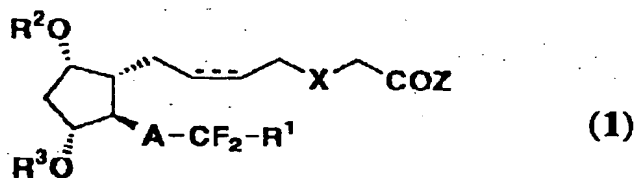
【課題を解決するための手段】本発明者は15, 15-ジフルオロ-15-デオキシPGF2 α やその誘導体を新規に合成してその生理活性を測定し、その医薬としての有用性を検討した。さらに、15, 15-ジフルオロ-15-デオキシPGF2 α の誘導体としてその ω 鎖に置換あるいは非置換のアリールオキシ基を有し、プロスタグランジンのカルボキシル基部分または水酸基部分が誘導体化された化合物についても生理活性を測定しその医薬としての有用性を検討した。その結果、本発明者は15, 15-ジフルオロ-15-デオキシPGF2 α やその誘導体が、公知の天然型PGF2 α に比べて優れた眼圧下降作用を有し、また眼刺激性や角膜、虹彩、結膜等の眼組織への影響が少ないとともに持続性もよいことを見出した。特にラタノプロストと比較して、薬効の持続性が優れているのみならずメラニン産生性がきわめて低いという特徴を有する。

【0007】本発明はこの15, 15-ジフルオロ-15-デオキシPGF2 α やその誘導体、その医薬用途、特に眼疾患に対する医薬用途、に関する下記発明である。

【0008】下記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体、またはその塩。

【0009】

【化2】



【0010】(一般式(1)において、

A: エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、 $-OCH_2-$ 、または $-SCH_2-$ 、

R¹: 置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルケニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のシクロアルキル基、置換あるいは非置換のアルアルキル基、または、置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基、

R²、R³: それぞれ独立に、水素原子、アシル基、または下記の単結合、

X: $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ 、

Z: $-OR^4$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NH SO_2 R^6$ 、 $-SR^7$ 、または、R²あるいはR³とZとが共同して単結合、

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷: それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアル

キル基、アリール基、またはアルアルキル基、

実線と破線の重複部分: 単結合、シス二重結合、またはトランス二重結合、を表す。))

【0011】上記化合物を有効成分とする医薬。上記化合物を有効成分とする眼疾患の予防ないし治療のための医薬。

【0012】本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体は、15位に2個のフッ素原子を有する以外は天然型(すなわち、Aがビニレン基、R¹がn-ペンチル基、R²、R³がそれぞれ水素原子、Xが $-CH_2-$ 、Zが $-OH$ 、かつ、実線と破線の重複部分がシス二重結合である化合物)と同じであってもよい。しかし、本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体は、 ω 鎖が天然型(すなわち、Aがビニレン基かつR¹がn-ペンチル基)以外のものである化合物がより好ましい。さらには、特にR¹がアルキル基以外の上記基である化合物が好ましい。また、本発明において予防ないし治療の対象

となる眼疾患としては、緑内障あるいは高眼圧症が適切である。

【0013】

【発明の実施の形態】本明細書の以下の説明において、有機基が「低級」とは炭素原子1～6個を意味する。より好ましい低級の有機基は炭素数1～4の有機基である。「アルキル基」は直鎖状または分岐状のいずれでもよく、特に言及しないかぎり低級アルキル基が好ましい。その適当な例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-10 ーブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

【0014】「アルケニル基」としては、特に言及しないかぎり低級アルケニル基が好ましく、さらに好ましくは炭素数2～6、不飽和基1個の直鎖状または分岐状のアルケニル基であり、その適当な例としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、3-ペンテニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

【0015】「アルキニル基」としては、特に言及しないかぎり低級アルキニル基が好ましく、さらに好ましくは炭素数2～6、不飽和基1個の直鎖状または分岐状のアルキニル基であり、その適当な例としては、1-プロピニル基、2-プロピニル基、3-ブチニル基、3-ペンチニル基、4-ヘキシニル基等が挙げられる。

【0016】「アルコキシ基」としては、広く一般のアルコキシ基が用いられるが、低級アルコキシ基が好ましく、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖状または分岐状のアルコキシ基であり、その適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などが30 挙げられる。

【0017】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいう。「アリール基」とは1価の芳香族炭化水素基をいい、置換基（例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン化アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基など）を有していてもよく、好ましくはフェニル基やその誘導体であり、例えばフェニル基、トリル基、ハロフェニル基（例えばクロロフェニル基、フルオロフェニル基、プロモフェニル基など）、ジハロフェニル基（例えばジクロロフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジプロモフェニル基など）、トリハロフェニル基（例えばトリクロロフェニル基、トリフルオロフェニル基、トリプロモフェニル基など）、ハロゲン化アルキル置換フェニル基（例えばトリフルオロメチルフェニル基など）、アルコキシフェニル基（例えばメトキシフェニル基、エトキシフェニル基など）、ジアルコキシフェニル基（例えばジメトキシフェニル基、ジエトキシフェニル基など）、トリアルコキシフェニル基（例えばトリメトキシフェニル基、トリエトキシフェニル基など）などが挙げられる。

【0018】「アルアルキル基」とはアリール基置換アルキル基をいい、置換基としてのアリール基としては上記のものが挙げられ、またアルキル基の炭素数は1～4が好ましい。その適当な例としては、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フェネチル基などが挙げられる。

【0019】「シクロアルキル基」とは非置換または置換の3～8員環のシクロアルキル基をいう。置換されている場合、置換基としては低級アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基などが挙げられる。例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、メチルシクロヘキシル基、ジメチルシクロペンチル基、ジメチルシクロヘキシル基、クロロシクロヘキシル基、ジクロロシクロヘキシル基などが挙げられる。

【0020】「ハロゲン化アルキル基」とは1個以上のハロゲン原子でハロゲン化された低級のハロゲン化アルキル基をいう。フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、プロモメチル基などが挙げられる。

【0021】「アシル基」とはカルボン酸の全てのカルボキシル基から水酸基を除いてできる一価あるいは多価の基をいう。上記カルボン酸としては飽和あるいは不飽和の脂肪族カルボン酸、炭素環カルボン酸、複素環カルボン酸を含む。炭素環カルボン酸としては飽和あるいは不飽和の環状脂肪族カルボン酸および芳香族カルボン酸が挙げられる。

【0022】上記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体（以下、含フッ素プロスタグランジン誘導体(1)ともいう）としては、生理活性や物性の観点より以下のような化合物が好ましい。

【0023】Aとしてはビニレン基またはエチレン基が好ましく、ビニレン基はシスおよびトランスのビニレン基を包含する。特にトランスのビニレン基が好ましい。なお、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ においては酸素原子、硫黄原子は環に結合していることが好ましい。Xとしては $-CH_2-$ が特に好ましい。実線と破線の重複部分はシス二重結合であることが最も好ましい。

【0024】 R^1 としては、天然型PGF 2α の ω 鎖部分に対応する有機基（ R^1 以外の部分が非天然型PGF 2α の場合）や種々の非天然型PGF 2α 類の ω 鎖部分に対応する有機基が好ましい。このような有機基としては炭素数3～8のアルキル基、炭素数3～8のアルケニル基、炭素数3～8のアルキニル基、環の炭素数3～8のシクロアルキル基、アルアルキル基、フェニル基などのアリール基を有するアリールオキシ基、および種々の置換基を有するこれらの基がある。

50 【0025】アルキル基には置換基としてシクロアルキ

7
ル基などの環を有する有機基を有していてもよく、アルケニル基やアルキニル基には置換基としてアリール基やシクロアルキル基などの環を有する有機基を有していてもよい。例えば、シクロアルキル基置換アルキル基、シクロアルキル基置換アルケニル基、アリール基置換アルケニル基などであってもよい。また、アルキル基などの鎖状有機基の炭素原子は酸素原子や硫黄原子に置換されていてもよく、鎖状有機基の炭素原子間にシクロアルキレン基やアリーレン基などの環を有する有機基が挿入されていてもよい。さらに、シクロアルキル基、アルアルキル基、アリーールオキシ基、および置換基としてのこれら環を有する有機基において、その環はアルキル基などの鎖状有機基を置換基として有していてもよい。R¹における置換基としては上記の置換基のほかハロゲン原子、酸素原子含有置換基、硫黄原子含有置換基、窒素原子含有置換基、その他のものがある。

【0026】置換あるいは非置換の鎖状のR¹としては、特に炭素数5～6の直鎖状のアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基、並びに、それらのモノメチル置換体およびジメチル置換体が好ましい。具体的な鎖状のR¹としては、下記の基がある。そのうちでも、n-ペンチル基、2-メチルヘキシル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-3-ヘキシニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキシニル基が特に好ましい。

【0027】n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-デシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルペンチル基、2-メチルヘキシル基、3-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-3-ヘキセニル基、1, 1-ジメチル-3-ペンテニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキセニル基、2-メチル-3-ペンテニル基、2-メチル-3-ヘキセニル基、3-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-3-ヘキシニル基、2-メチル-3-ペンチニル基、2-メチル-3-ヘキシニル基、1, 1-ジメチル-3-ペンチニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキシニル基。

【0028】置換あるいは非置換のシクロアルキル基であるR¹としては、炭素数3～8のシクロアルキル基、および1個以上の低級アルキル基で置換されたそのシクロアルキル基が好ましい。特に、非置換シクロペンチル基、非置換シクロヘキシル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されたシクロペンチル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されたシクロヘキシル基が好ましい。

【0029】置換あるいは非置換のアルアルキル基であるR¹としては、ハロゲン原子、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、水酸基等で置換されていてもよい、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ナフタレン環等を含むアルアルキル基が好ましい。アルアルキル基のア

ルキル部分（すなわち、アルキレン基）の炭素数は1～4が好ましい。特に好ましいアルアルキル基は、フェニル基を有する炭素数1～2のアルキル基、または1～2個の低級アルキル基やハロゲン原子で置換されたフェニル基を有する炭素数1～2のアルキル基である。

【0030】具体的には、フェニルメチル基、2-フェニルエチル基、3-メチルフェニルメチル基、2-(3-メチルフェニル)エチル基、3-トリフルオロメチルフェニルメチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、3-クロロフェニルメチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、2-(3, 5-ジクロロフェニル)エチル基、2-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル基などが好ましい。

【0031】置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基であるR¹としては、ハロゲン原子、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、水酸基等でアリール基が置換されていてもよい、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ナフタレン環等を含むアリールオキシアルキル基が好ましい。アリール基としてはフェニル基が好ましく、このフェニル基は非置換であるか、ハロゲン原子あるいはハロゲン化アルキル基を1～3個有していることが好ましい。アリールオキシ基で置換されたアルキル基部分の炭素数は1～3が好ましい。

【0032】特に好ましい具体的なアリールオキシアルキル基としては、フェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基、3-フルオロフェノキシメチル基、3-トリフルオロメチルフェノキシメチル基、3, 5-ジクロロフェノキシメチル基、3, 4-ジクロロフェノキシメチル基、3, 5-ジフルオロフェノキシメチル基、3, 4-ジフルオロフェノキシメチル基、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシメチル基、3, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシメチル基などがある。

【0033】上記以外のR¹としては、置換基を有するアルキル基の1種である前記シクロアルキル基で置換された炭素数1～4のアルキル基が好ましい。このシクロアルキル基としてはシクロペンチル基とシクロヘキシル基が好ましく、このアルキル基としては炭素数1～2のアルキル基が好ましい。具体的なこの基としては、シクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基などがある。

【0034】上記R¹としてさらに好ましい基は、上記したような置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基である。そのうちでも、特にフェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基、3, 5-ジクロロフェノキシメチル基、3, 4-ジクロロフェノキシメチル基などの置換あるいは非置換のフェノキシメチル基が好ましい。

【0035】R²、R³は、それぞれ独立に水素原子あるいはアシル基であるか、または後述する単結合であ

る。好ましくは R^2 、 R^3 のいずれも水素原子であるか、一方がアシル基で他方が水素原子である場合である。一方がアシル基である場合は R^2 がアシル基であることが好ましい。 R^2 、 R^3 の少なくとも一方がアシル基である化合物は生体内での加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることによりプロドラッグとして有用である。アシル基としては、炭素数2~20のアシル基、特に2~20の脂肪族炭化水素系のアシル基が好ましい。特に、 R^2 、 R^3 のいずれかが炭素数4以上の脂肪族直鎖状炭化水素系のアシル基である含フッ素プロ

スタグランジン誘導体は、脂溶性が向上したプロドラッグとして有用である。
【0036】Zは、 $-OR^4$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NH SO_2 R^6$ 、 $-SR^7$ 、または、 R^2 あるいは R^3 とZとが共同して単結合を表す。 R^2 あるいは R^3 とZとが共同して単結合を表すとは、ZがOHであり、かつ R^2 あるいは R^3 の少なくとも一方が水素原子である化合物（ α 鎖末端にカルボキシル基、9位あるいは11位の少なくとも一方に水酸基を有する化合物）のカルボキシル基と水酸基とがエステル化反応して生じるような、 α 鎖末端と9位あるいは11位とがエステル結合で環化していることを表す。このエステル結合で環化した化合物は、生体内で加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることにより、プロドラッグとして有用である。

【0037】 $-OR^4$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NH SO_2 R^6$ 、または $-SR^7$ で表される基における $R^4 \sim R^7$ としては水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アルアルキル基を用いる。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルアルキル基のアルキル基部分は直鎖状であつても分岐状であつてもよく、ハロゲン原子などの種々の置換基を有していてもよい。また、シクロアルキル基、アリール基、およびアルアルキル基の環にはアルキル基その他の置換基を有していてもよい。これら置換基としては、例えば前記 R^1 の説明の項で記載した置換基がある。

【0038】 $R^4 \sim R^7$ としてのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基としては、それぞれ炭素数が20以下、特に8以下のものが好ましい。具体的なこれら鎖状炭化水素基としては次のものなどが挙げられる。

【0039】アルキル基としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基、 n -ヘプチル基、 n -オクチル基、 n -デシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルペンチル基、2-メチルヘキシル基など。アルケニル基としては、アリル基、2-ブテニル基、3-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-3-ヘキセニル基、1, 1-ジメチル-3-ペンテニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキセニル基など。

アルキニル基としては、プロパルギル基、3-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-3-ヘキシニル基、1, 1-ジメチル-3-ペンチニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキシニル基など。

【0040】また、置換アルキル基としては、例えばハロゲン原子置換アルキル基やシクロアルキル基置換アルキル基があり、ハロゲン原子置換アルキル基の炭素数は6以下が好ましく、シクロアルキル基置換アルキル基のアルキル基部分の炭素数は1~2が好ましい。ハロゲン原子置換アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル基やペンタフルオロエチル基などが挙げられる。シクロアルキル基置換アルキル基としては、例えばシクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。

【0041】シクロアルキル基としてはそれらの炭素数は10以下が好ましい。具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2, 2-ジメチルシクロプロピル基、3-シクロペンテン-1-イル基、3-シクロヘキセン-1-イル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

【0042】アリール基としては置換または非置換のフェニル基が好ましい。置換基としては、アルキル基（炭素数4以下が好ましい）、ハロゲン化メチル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基などが好ましい。具体的には、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-(t -ブチル)フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-アセチルフェニル基、4-ベンゾイルフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-ベンゾイルアミノフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、などが挙げられる。

【0043】アルアルキル基としてはフェニル基を有する炭素数4以下（好ましくは炭素数1または2）のアルキル基からなるアルアルキル基が好ましい。それらにおけるフェニル基にはアルキル基（炭素数4以下が好ましい）、ハロゲン化メチル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基などの置換基を有していてもよい。またアルアルキル基のアルキル基部分は分岐を有していてもよい。具体的には次のものなどが挙げられる。

【0044】ベンジル基、フェネチル基、ベンズヒドリル基、3-メチルフェニルメチル基、3-クロロフェニルメチル基、3-フルオロフェニルメチル基、3-プロモフェニルメチル基、3-トリフルオロメチルフェニルメチル基、1-(3-メチルフェニル)エチル基、1-(3-クロロフェニル)エチル基、1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、1-(3-フルオロフェニル)エチル基、1-(3-プロモフェニル)エチル基、2-(3-メチルフェニル)エチル基、2-(3-

クロロフェニル) エチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2-(3-フルオロフェニル) エチル基、2-(3-プロモフェニル) エチル基、1-メチル-2-(3-メチルフェニル) エチル基、1-メチル-2-(3-クロロフェニル) エチル基、1-メチル-2-(3-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、1-メチル-2-(3-フルオロフェニル) エチル基、1-メチル-2-(3-プロモフェニル) エチル基。

【0045】 $R^1 \sim R^7$ としては、それぞれ、置換基を有していてもよい、アルキル基、シクロアルキル基、およびアルアルキル基であることが好ましい。置換基としてはハロゲン原子または環に結合した炭素数4以下のアルキル基が好ましい。さらに好ましい $R^1 \sim R^7$ はそれぞれアルキル基であり、加えて R^6 はハロゲン原子で置換されたアルキル基である。

【0046】Zとしては、特に $-OR^1$ で表される基であることが好ましい。この場合の R^1 は水素原子であるか、アルキル基、シクロアルキル基、アルアルキル基などの炭素数1~20の炭化水素基であることが好ましい。 R^1 が炭化水素基などである化合物は生体内での加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることによりプロドラッグとして有用である。また、炭化水素基の種類を選択して化合物の脂溶性を向上させることもできる。最も好ましいZは水酸基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、シクロヘキシルオキシ基、およびベンジルオキシ基である。

【0047】本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体がカルボキシル基などの酸性基を有する場合、例えばZが水酸基である場合、この含フッ素プロスタグランジン誘導体は塩基との塩であってもよい。同様にアミノ基などの塩基性基を有する場合、酸との塩であってもよい。塩基との塩としては、例えばナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、無置換アンモニウム塩やアルキル置換アンモニウム塩などのアンモニウム塩などがある。酸との塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩などがある。

【0048】本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体は、一般的なプロスタグランジンF₂ α と類似の方法により合成できる。例えば、コーリー(Corey)ラクトンを出発原料として、 ω 鎖をまず導入し、得られるケトン類にフッ素化反応を行い、15位にフッ素原子2個を有する ω 鎖付コーリーラクトンに変換する。次いで、ラクトン類をラクトール類に還元しウィッティヒ

(Wittig) 反応で α 鎖ユニットを導入し、所望により水酸基の脱保護またはアシル化を行うことにより得られる。 α 鎖ユニットを導入したのちに、さらに、カル

ボキシル基部分をエステル、アシルアミド、スルホンアミド、チオエステルなどに変換し、所望により水酸基の脱保護、またはアシル化を行うことにより、本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体を得られる。

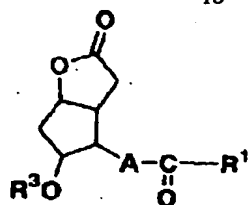
【0049】具体的には、例えば下記 ω 鎖を有するケトン類(2)にフッ素化反応を行って15位にフッ素原子2個を有する ω 鎖付コーリーラクトン類(3)を製造し、次いで、このラクトン類(3)を還元してラクトール類(4)に変換し、さらにこのラクトール類(4)にホスホラン類(5)を反応させて α 鎖ユニットを導入することにより、本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体(1)が得られる。ホスホラン類(5)はホスホニウム塩類(6)より得られる。

【0050】なお、原料化合物としては含フッ素プロスタグランジン誘導体(1)と必ずしも同一の立体配置である必要はないことより、下記一般式(2)~(4)にはシクロペンタン環に結合する置換基の立体配置は特定していない。また、下記一般式(5)、(6)において、 R^8 は置換あるいは非置換のアルキル基、置換あるいは非置換のアリール基、置換あるいは非置換のアルアルキル基、またはジアルキルアミノ基を表し、Yは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を表す。

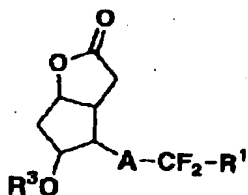
【0051】

【化3】

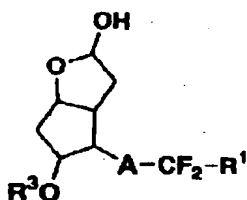
13



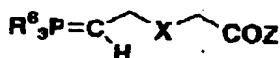
(2)



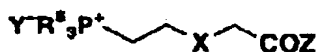
(3)



(4)



(5)



(6)

【0052】 R^1 が特定の置換基である場合を除き一般的には上記ケトン類は公知の化合物である。 R^1 が特定の置換基である新規な上記ケトン類も公知のケトン類と同様の方法で製造できる。例えば、3-置換-2-オキソプロピルホスホン酸ジアルキルを用いてホルミル基を有するコーリーラクトンと反応させてこのケトン類を製造できる。

【0053】ケトン類にフッ素化反応を行い、15位にフッ素原子2個を有する ω 鎖付コーリーラクトン類に変換するには、種々の公知のフッ素化法が適応できる。例えば、種々の求核的フッ素化剤を用い不活性溶媒中で反応させる方法が採用される。

【0054】原料ケトン類がフッ素化反応時においてフッ素化されるおそれのある官能基を有している場合はその官能基をあらかじめ保護基で保護しておくことが好ましい。例えば R^3 が水素原子である場合は保護基で保護して15位のカルボニル基をフッ素化し、その後脱保護

14

を行うことが好ましい。

【0055】保護基としては、例えば、トリオルガノシリル基、アシル基、アルキル基、アルアルキル基、環状エーテル基などがある。なお、原料ケトン類における11位の水酸基を保護するアシル基は、含フッ素プロスタグランジン誘導体(1)の R^3 がアシル基である場合の R^3 と同じのものであっても異なるものであってもよい。保護基として用いたもの以外のアシル基を有する含フッ素プロスタグランジン誘導体(1)は、保護基を脱保護した後新たなアシル基を導入することで合成できる。

【0056】トリオルガノシリル基は、アルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシ基などの有機基がケイ素原子に3個結合した基であり、特に低級アルキル基あるいはアリール基から選ばれる少なくとも1種の基を3個有するトリオルガノシリル基が好ましい。具体的には、例えばt-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基、トリフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基などが好ましい。

【0057】アシル基としては、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル基などが好ましく、環状エーテル基としてはテトラヒドロピラニル基やテトラヒドロフラニル基が好ましい。また、置換基を有していてもよいアルキル基やアルアルキル基としては、メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのアルコキシアルキル基、およびベンジル基、メトキシベンジル基、トリチル基などがある。

【0058】上記のような水酸基の保護基は常法により水酸基へ変換できる。例えば、「新実験化学講座14有機化合物の合成と反応(I)、(II)、(V)」(丸善)、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス」(T. W. Greene著、J. Wiley & Sons)等の成書に記載の方法により、容易に水酸基へ変換できる。

【0059】15位にカルボニル基を有する原料ケトン類をフッ素化せしめて15位にフッ素原子2個を有する ω 鎖付コーリーラクトン類を製造する方法においてはフッ素化剤が使用される。また、フッ素化は不活性溶媒中で実施するのが好ましい。さらに、フッ素化は塩基の存在下に行ってもよい。フッ素化の反応温度は、通常の場合、 $-150 \sim +100^\circ\text{C}$ 程度であり、 $-80 \sim +60^\circ\text{C}$ が好ましい。フッ素化剤の量としては、通常の場合、基質となる原料ケトン類の1重量部に対して0.5~2.0重量部程度が適当であり、1~5重量部程度がより好ましい。

【0060】15位にカルボニル基を有する原料ケトン類をフッ素化せしめて15位にフッ素原子2個を有する ω 鎖付コーリーラクトン類を製造する方法において使用するフッ素化剤としては、特に限定されず、公知ないし

は周知の求核的フッ素化剤を使用できる。例えば、北爪智也、石原孝、田口武夫著「フッ素の化学」(講談社サイエンティフィック)などの成書に記載の求核的フッ素化剤を使用できる。

【0061】具体的には、例えば、三フッ化ジアルキルアミノ硫黄誘導体、テトラフルオロフェニルホスホラン、ジエチルアミン-クロロトリフルオロエテン付加物やジエチルアミン-ヘキサフルオロプロペン付加物などのフルオロアルキルアミン反応剤、HF-ピリジンやHF-トリエチルアミンなどのフッ化水素アミン錯体類、四フッ化ケイ素や四フッ化硫黄、フッ化カリウム、フッ化セシウムやフッ化銀などの金属フッ化物、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラエチルアンモニウムフルオリドやテトラブチルホスホニウムフルオリドなどのアンモニウム塩類やホスホニウム塩類などが挙げられる。

【0062】これら求核的フッ素化剤を用いてカルボニル基を直接フッ素化することができる。また、反応性を高めたり副反応を抑制するために、カルボニル基をオキシム、ヒドラゾン、チオアセタール、ジアゾ化合物などの誘導体に変換した後フッ素化することもできる。例えば、Olahらの方法(Synlett 1990, 594, Synlett 1994, 425)、Katzenellenbogenらの方法(J. Org. Chem. 51, 3508 (1986))、檜山らの方法(Synlett 1991, 909)、藤沢らの方法(J. Fluorine Chem. 71, 9(1995))などを応用できる。

【0063】収率や選択性の点において求核的フッ素化剤を用いるカルボニル基の直接フッ素化方法が好ましい。その方法において特に好ましい求核的フッ素化剤は三フッ化ジアルキルアミノ硫黄誘導体であり、具体的には、モルホリノサルファトリフルオリド、ピペリジノサルファトリフルオリド、ジエチルアミノサルファトリフルオリド、ジメチルアミノサルファトリフルオリドなどが好ましい。

【0064】不活性溶媒としてはハロゲン系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、エステル系溶媒、極性溶媒、またはこれらの混合溶媒が好ましい。不活性溶媒の量としては、通常の場合、ケトン類の1重量部に対して2~500重量部程度が適当で、好ましくは5~100重量部である。

【0065】ハロゲン系溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジクロロペンタフルオロプロパン等が好ましい。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン[THF]、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジグリム、t-ブチルメチルエーテル等が好ましい。

【0066】炭化水素系溶媒としては、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ペンタン、キシレン、石油エーテル等が好ましい。エステル系溶媒としては、酢酸エチル、酢

酸ブチル等が好ましい。極性溶媒としては、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド[HMPA]、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン[DMPU]、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン[DMI]、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン[TMEDA]等が好ましい([]内は略称)。特に好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン等である。

【0067】また、フッ素化反応に使用できる塩基としては、第三級アミンや芳香族アミンなどのアミン類、およびアルカリ金属やアルカリ土類金属の塩が好ましい。具体的には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどが挙げられる。

【0068】上記フッ素化反応で得られたラクトン類を次に還元してラクツール類を製造する。この方法としては不活性溶媒中で還元剤を作用させる方法が通常用いられる。例えば、「新実験化学講座15酸化と還元(I)」(丸善)、「第4版実験化学講座26有機合成VII I、不斉合成・還元・糖・標識化合物」(丸善)などの成書に記載されている方法を使用できる。

【0069】この還元反応で用いられる還元剤の量としては、通常の場合、ラクトン類の1当量に対して通常0.01~50当量が適当であり、1~20当量が好ましい。反応温度は-150~+100℃程度、特に-80~0℃、が好ましい。

【0070】還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム[DIABH]、ジアルキルアルミニウムアルコキシド、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、トリエチルシラン、トリクロロシラン、ジメチルフェニルシラン、ジフェニルシラン、水素化ホウ素ナトリウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリ(s-ブチル)ホウ素リチウム、水素化トリ(s-ブチル)ホウ素カリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化トリシアミルホウ素リチウム、水素化トリシアミルホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素カルシウム、水素化トリアルコキシアルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、ジボラン、ジシアミルボラン、テキシルボラン、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンなどが挙げられ、水素化ジイソブチルアルミニウム[DIABH]、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、ジシアミルボラン、水素化トリ(s-ブチル)ホウ素リチウムが好ましい。

【0071】還元反応に使用される不活性溶媒としてはエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒、またはこれらの混合溶媒が好ましい。エーテル系溶媒、炭化水素

【0075】ホスホニウム塩類としては例えば以下の化合物が例示される。これらホスホニウム塩類より対応するホスホラン類が生成する。(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミド、(4-カルボキシ-3-オキサブチル)トリフェニルホスホニウムブロミド、[4-(N-メタンスルホンイル)カルバモイルブチル]トリフェニルホスホニウムブロミド、[4-(N-ベンゾイル)カルバモイルブチル]トリフェニルホスホニウムブロミド、(4-カルボキシブチル)トリ(ο-トリル)ホスホニウムブロミド、(4-カルボキシブチル)

【0079】これら塩基のうち、炭酸カリウム、カリウム α -ブトキシド、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウム-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムジエチルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム-3-アミノプロピルアミド、カリウム

ビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムメチルスルフィニルメチリドが好ましく、カリウム *t*-ブトキシド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、およびナトリウムメチルスルフィニルメチリドが特に好ましい。

【0080】不活性溶媒としてはエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒、水系溶媒、アルコール系溶媒、またはこれらの混合溶媒が好ましい。不活性溶媒の使用量としては、通常の場合、ラクトール類の1重量部に対して5~1000重量部程度が適当であり、10~100重量部が好ましい。エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒の具体例としては、前記フッ素化反応の説明中に具体例として記載したエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒が好ましい。水系溶媒としては、水や水とアルコール系溶媒との混合溶媒が好ましい。アルコール系溶媒としてはメタノール、エタノール、*t*-ブタノール、*t*-アミルアルコールなどが好ましい。特に好ましい溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1,2-ジメトキシエタン、*t*-ブチルメチルエーテルおよびトルエンがある。

【0081】得られた含フッ素プロスタグランジン誘導体は必要により、そのZを他のZに変換できる。例えばZが水酸基である場合、適宜常法によりエステル、カルボン酸の塩、アシルアミド、スルホンアミド、チオエステル等に変換できる。

【0082】Zをエステル化するには、通常の方法、例えば、「新実験化学講座14有機化合物の合成と反応(I)」(丸善)などの成書に記載の方法などを採用できる。例えば、アルコール類やフェノール類との縮合によるエステル化、O-アルキル化剤によるエステル化、アルケン類およびアルキン類を用いるエステル化、硫酸ジアルキル類やハロゲン化炭化水素類によるエステル化などの方法が用いられる。

【0083】アシルアミド類やスルホンアミド類に変換するには、例えば、Tithereleyらの方法(J. Chem. Soc. 85, 1673(1904))、Lynchらの方法(Can. J. Chem. 50, 2143(1972))、Davidsonらの方法(J. Am. Chem. Soc. 80, 376(1958))などを採用できる。また、カルボン酸を酸ハライドや活性エステルに変換したのちに、直接アミド類やスルホンアミド類と縮合反応を行うか、あるいはアミン類と反応させ、一旦アミド類に変換したのちに、アシル化またはスルホニル化する方法などが用いられる。

【0084】Zをチオエステル類に変換するには、「新実験化学講座14有機化合物の合成と反応(III)」(丸善)、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス」(T. W. Greene 著, J. Wiley & Sons)などの成書に記載の方法などを採用できる。例えば、カルボン酸を酸ハライドや活性エステルに変換したのち、チオール類と反応する方法などが用

いられる。

【0085】一般式(1)で表される化合物の具体例を下記に示すが、これらに限定されない。

【0086】15-デオキシ-15, 15-ジフルオロプロスタグランジンF2 α 、15-デオキシ-15, 15-ジフルオロプロスタグランジンF2 α メチルエステル、15-デオキシ-15, 15-ジフルオロプロスタグランジンF2 α エチルエステル、15-デオキシ-15, 15-ジフルオロプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステル、16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α メチルエステル、16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α エチルエステル、16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステル。

【0087】16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α メチルエステル、16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α エチルエステル、16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステル、16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α メチルエステル、16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α エチルエステル、16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステル。

【0088】16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α メチルエステル、16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α エチルエステル、16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステル、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン

-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2
 α イソプロピルエステル、15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9- π -ビバロイルプロスタグランジンF2
 α メチルエステル、15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9- π -ビバロイルプロスタグランジンF2
 α エチルエステル、15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9- π -ビバロイルプロスタグランジンF2
 α イソプロピルエステル。

【0097】 16- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -
10 15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ビバロ
イル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグ
ランジンF2 α メチルエステル、16- (3, 5-ジ
クロロフェノキシ) -15-デオキシ-15, 15-ジ
フルオロ-9-ビバロイル-17, 18, 19, 20-
テトラノルプロスタグランジンF2 α エチルエス
20 テル、16- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -15-デ
オキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ビバロイル-1
7, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン
F2 α イソプロピルエステル、16- (3, 4-ジク
ロロフェノキシ) -15-デオキシ-15, 15-ジフ
フルオロ-9-ビバロイル-17, 18, 19, 20-テ
トラノルプロスタグランジンF2 α メチルエス
16- (3, 4-ジクロロフェノキシ) -15-デオキ
シ-15, 15-ジフルオロ-9-ビバロイル-17,
18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2
 α エチルエステル、16- (3, 4-ジクロロフェ
ノキシ) -15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9
-ビバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプ
ロスタグランジンF2 α イソプロピルエステル。

30 【0098】 16- (3-クロロフェノキシ) -15-
デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ビバロイル-
17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジ
ンF2 α メチルエステル、16- (3-クロロフェノ
キシ) -15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-
ビバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプ
ロスタグランジンF2 α エチルエステル、16- (3-
クロロフェノキシ) -15-デオキシ-15, 15-
ジフルオロ-9-ビバロイル-17, 18, 19, 20-
テトラノルプロスタグランジンF2 α イソプロピル
40 エステル、16- (3-トリフルオロメチルフェノキ
シ) -15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-
ビバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロ
スタグランジンF2 α メチルエステル、16- (3-
トリフルオロメチルフェノキシ) -15-デオキシ-1
5, 15-ジフルオロ-9-ビバロイル-17, 18,
19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α エ
チルエステル、16- (3-トリフルオロメチルフェノ
キシ) -15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-
ビバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプ
50 ロスタグランジンF2 α イソプロピルエステル。

50

- 10

30

40

50

ロフェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15-ジフル
 オロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグ
 ランジンF2 α 1, 11-ラクトン、16-(3-ク
 ロロフェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15-ジフ
 ルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタ
 グランジンF2 α 1, 9-ラクトン、16-(3-ク
 ロロフェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15-ジフ
 ルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタ
 グランジンF2 α 1, 11-ラクトン、16-(3-
 トリフルオロメチルフェノキシ) - 15-デオキシ-1

【0105】16-(3-トリフルオロメチルフェノキ
 シ) - 15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-1
 7, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン
 F2 α 1, 11-ラクトン、16-フェノキシ-15-
 デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 1
 9, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 1,
 9-ラクトン、16-フェノキシ-15-デオキシ-1
 5, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テ
 ラノルプロスタグランジンF2 α 1, 11-ラク
 トン、17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジ
 フルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグラ
 ンジンF2 α 1, 9-ラクトン、17-フェニル-15
 -デオキシ-15, 15-ジフルオロ-18, 19, 2
 0-トリノルプロスタグランジンF2 α 1, 11-ラ
 クトン。

【0106】16-(3, 5-ジクロロフェノキシ) -
 15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 1
 8, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2
 α 、16-(3, 4-ジクロロフェノキシ) - 15-デ
 オキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19,
 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 、16-
 (3-クロロフェノキシ) - 15-デオキシ-15, 1
 5-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノ
 ルプロスタグランジンF2 α 、16-(3-トリフル
 オロメチルフェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15-
 ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロ
 スタグランジンF2 α 。

【0107】16-フェノキシ-15-デオキシ-1
 5, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テ
 ラノルプロスタグランジンF2 α 、17-フェニル-1
 5-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-18, 19,
 20-トリノルプロスタグランジンF2 α 、15-デ
 オキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒ
 ドロプロスタグランジンF2 α 、16-(3, 5-ジ
 クロロフェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15-
 ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-
 テトラノルプロスタグランジンF2 α 、16-(3, 4
 -ジクロロフェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15

-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 1
 9, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 。

【0108】16-(3-クロロフェノキシ) - 15-
 デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジ
 ヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタ
 グランジンF2 α 、16-(3-トリフルオロメチル
 フェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15-ジフル
 オロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テ
 ラノルプロスタグランジンF2 α 、16-フェ
 ノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13,
 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノル
 プロスタグランジンF2 α 、17-フェニル-15-
 デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジ
 ヒドロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグラ
 ンジンF2 α 、16-(3, 5-ジクロロフェノキシ) -
 15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキ
 サ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタ
 グランジンF2 α 。

【0109】15-デオキシ-15, 15-ジフル
 オロ-3-オキサ-プロスタグランジンF2 α 、16-
 (3, 4-ジクロロフェノキシ) - 15-デオキシ-1
 5, 15-ジフルオロ-3-オキサ-17, 18, 1
 9, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 、16
 -(3-クロロフェノキシ) - 15-デオキシ-15,
 15-ジフルオロ-3-オキサ-17, 18, 19, 2
 0-テトラノルプロスタグランジンF2 α 、16-
 (3-トリフルオロメチルフェノキシ) - 15-
 デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジ
 ヒドロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テ
 ラノルプロスタグランジンF2 α 、16-フェ
 ノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフル
 オロ-13, 14-ジヒドロ-3-オキサ-17, 18,
 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 、
 17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジ
 フルオロ-13, 14-ジヒドロ-3-オキサ-18,
 19, 20-トリノルプロスタグラン
 ジンF2 α 。

【0110】N-メタンスルホニル-15-デ
 オキシ-15, 15-ジフルオロプロスタ
 グランジンF2 α カルボキサミド、N-メ
 タンスルホニル-16-(3, 5-ジクロ
 ロフェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15-
 ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノ
 ルプロスタグランジンF2 α カルボキサミド、N-メ
 タン
 スルホニル-16-(3, 4-ジクロロ
 フェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15-
 ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノ
 ルプロスタグランジンF2 α カルボキサミド、N-メ
 タン
 スルホニル-16-(3, 5-ジクロ
 ロフェノキシ) - 15-デオキシ-15, 15-
 ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノ
 ルプロ
 スタグランジンF2 α カルボキサミド、N-メ
 タン
 スルホニル-16-(3-トリフル
 オロメチルフェノキ

シ) -15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン F2 α カルボキサミド、N-メタンスルホニル-16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン F2 α カルボキサミド、N-メタンスルホニル-17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジン F2 α カルボキサミド。

【0111】なお、一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体はその構造中に不斉炭素有するため、各種の立体異性体、光学異性体が存在するが、本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体はこれらすべての立体異性体、光学異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0112】上記本発明の化合物(含フッ素プロスタグランジン誘導体またはその塩)は、公知の天然型PGF2 α に比べて優れた眼圧降下作用を有している。また、眼刺激性や角膜、虹彩、結膜等の眼組織への影響が非常に少ない。さらに、生体内においては加水分解や酸化などの代謝による分解を受けにくく安定で、角膜透過性、眼内吸収性が高いことなどから医薬としての有用性が非常に高い。しかもメラニン産生性が高いという従来のPGF2 α 誘導体の問題が解決され、メラニン産生性がきわめて低い化合物である。したがって、本発明の医薬は特に緑内障または高眼圧症の治療剤として有効である。

【0113】本発明の医薬は、上記本発明における化合物を有効成分として含有する製剤を点眼などの方法により眼に局所投与して用いる。投与剤型としては点眼液や眼軟膏等の点眼剤、注射剤等が挙げられ、汎用される技術を用いて本発明における化合物を製剤化できる。例えば、点眼液であれば塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(以下、ポリソルベート80とする)、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを必要に応じて用い製剤化でき、pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4~8の範囲が好ましい。

【0114】投与量は、症状、年齢、剤型によって適宜選択できるが、点眼液であれば0.0001~1%(w/v)、好ましくは0.0005~0.5%(w/v)のものを1日1回~数回点眼すればよい。

【0115】

【実施例】以下に具体例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限られない。例1~21は本発明の化合物の合成例である。例22は本発明の医薬の製剤例、例23は本発明の医薬の薬理試験例で

ある。

【0116】【例1】

(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサー-7-ベンゾイルオキシ-6-[(1E)-4-(3-クロロフェノキシ)-3-オキソ-1-ブテニル]-ビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンの合成

【0117】2-オキソ-3-(3-クロロフェノキシ)-プロピルホスホン酸ジメチル26.5gのTHF(260ml)溶液に氷冷下塩化リチウム3.39g、トリエチルアミン10.9mlを加えた。15分間撹拌した後、(1S, 5R, 6R, 7R)-6-ホルミル-7-ベンゾイルオキシ-2-オキサー-ビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オン18.1gの塩化メチレン(65ml)溶液を加えた。0℃で1時間撹拌し、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液/酢酸エチル 1/1混合物に注ぎ分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 1/3-2/1)で精製し、標題化合物19.8gを得た。

【0118】¹H NMR(CDCl₃): δ 2.2-2.9(m, 6H), 4.67(s, 2H), 5.09(m, 1H), 5.34(m, 1H), 6.56(d, J=15.9Hz, 1H), 6.73-6.97(m, 4H), 7.18(m, 1H), 7.44(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.97(m, 2H)。

【0119】【例2】

(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサー-7-ベンゾイルオキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-(3-クロロフェノキシ)-1-ブテニル]-ビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンの合成

【0120】例1で合成したエノン5.00gの塩化メチレン(150ml)溶液に、モルホリノサルファトリフルオリド19.8gを0℃で加えた。室温で180時間撹拌した後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 2/1)で精製し標題化合物3.47gを得た。

【0121】¹H NMR(CDCl₃): δ 2.2-3.0(m, 6H), 4.13(m, 2H), 5.09(m, 1H), 5.30(m, 1H), 5.87(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.15(m, 1H), 6.72(m, 1H), 6.84(m, 1H), 6.97(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.96(m, 2H)。

¹⁹F NMR(CDCl₃): -104.1(m)。

【0122】【例3】

(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサー-7-ヒドロキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-(3-クロロフェノキシ)-1-ブテニル]-ビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンの合成

【0123】例2で合成したフルオリド3.47gをメタノール40mlに溶解し、炭酸カリウム645mgを加え、室温で3時間撹拌した。酢酸でpHを7程度にした後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 1/2

-2/3)で精製し標題化合物2.69gを得た。

【0124】¹H NMR(CDCl₃): δ 2.0-2.8(m, 6H), 4.09-4.21(m, 3H), 4.95(m, 1H), 5.84(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.07(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.91(m, 1H), 7.01(m, 1H), 7.23(m, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.7(m).

【0125】【例4】

(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサ-3, 7-ジヒドロキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-(3-クロロフェノキシ)-1-ブテニル]-ピシクロ [3. 3. 0] オクタンの合成

【0126】例3で合成した(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサ-7-ヒドロキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-(3-クロロフェノキシ)-1-ブテニル]-ピシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オン1.57gのTHF(50ml)溶液に-78℃でジソブチルアルミニウムヒドライドのトルエン溶液(1M, 17.5ml)を加え、30分間攪拌した後、水(20ml)、1N塩酸(40ml)を加え酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 1/1-3/2)で精製し標題化合物1.26gを得た。

【0127】¹H NMR(CDCl₃): δ 2.0-2.6(m, 6H), 2.89-3.10(m, 1H), 3.98(m, 1H), 4.18(m, 2H), 4.66(m, 1H), 5.57-5.67(m, 1H), 5.79(m, 1H), 6.11(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.22(m, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.4(m).

【0128】【例5】

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2α イソプロピルエステルの合成

【0129】4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミド6.21gのTHF(80ml)懸濁液にカリウムビス(トリメチルシリル)アミドのトルエン溶液(0.5M, 56ml)を加え室温で30分間攪拌した。例4で合成したラクトール1.26gのTHF(30ml)溶液を-20℃で加え、室温で1時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を酸性としたのち、酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を留去しカルボン酸粗製物1.56gを得た。

【0130】合成したカルボン酸1.56gのアセトン(14ml)溶液に1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン4.28g、2-ヨードプロパン5.38gを加え17時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水、3%クエン酸水溶液、重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 1/1)で精製し、標題化合物0.91gを得た。

【0131】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.22(d, J=6.4Hz, 6H), 1. 50

6-2.8(m, 14H), 4.03(m, 1H), 4.18(t, J=11.7Hz, 2H), 4.21(m, 1H), 4.99(m, 1H), 5.38(m, 1H), 5.78(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.10(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.98(m, 1H), 7.21(m, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.3(m).

【0132】【例6】

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2αの合成

【0133】例5で合成した16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2α イソプロピルエステル440mgのエタノール(13ml)溶液に0.2N水酸化ナトリウム水溶液(11.3ml)を加え室温で22時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、トルエンで洗浄した。2N塩酸を加えてpHを1程度にした後、酢酸エチルで抽出し乾燥後濃縮し、標題化合物423mgを得た。

【0134】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.6-2.5(m, 14H), 4.04(m, 1H), 4.14-4.20(m, 3H), 5.38(m, 2H), 5.78(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.09(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.98(m, 1H), 7.21(m, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.4(m).

【0135】【例7】

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2α エチルエステルの合成

【0136】例6で合成した16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2α 200mgのアセトン(2ml)溶液に1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン275mg、ヨードエタン316mgを加え5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水、3%クエン酸水溶液、重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 1/1)で精製し、標題化合物82mgを得た。

【0137】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.25(t, J=7.3Hz, 3H), 1.6-2.6(m, 14H), 4.04(m, 1H), 4.12(q, J=7.3Hz, 2H), 4.15-4.21(m, 3H), 5.39(m, 2H), 5.78(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.11(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.22(m, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.4(m).

【0138】【例8】

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2α メチルエステルの合成

【0139】例6で合成した16-(3-クロロフェノ

キシ) -15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジン F2 α 221 mg のメタノール (1 ml) -ベンゼン (4 ml) の混合溶媒の溶液にトリメチルシリルジアゾメタン (10%ヘキサン溶液, 2.5 ml) を加え 30 分間攪拌した。酢酸を滴下して反応を停止し濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 1/1) で精製し、標題化合物 65 mg を得た。

【0140】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.6-2.5(m, 14H), 3.66(s, 3H), 4.04(m, 1H), 4.15-4.21(m, 3H), 5.39(m, 2H), 5.78(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.11(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.22(m, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.4(m).

【0141】 [例9]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジン F2 α イソプロピルエステルの合成

【0142】 (1S, 5R, 6R, 7R) -6-ホルミル-7-ベンゾイルオキシ-2-オキサ-ビシクロ

[3.3.0] オクタン-3-オンと2-オキソ-3-フェノキシ-プロピルホスホン酸ジメチルより、例1、例2、例3、例4および例5と同様にして標題化合物を合成した。

【0143】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.22(d, J=6.4Hz, 6H), 1.59(m, 1H), 1.66(m, 2H), 1.83(m, 1H), 2.0-2.4(m, 7H), 2.47(m, 1H), 4.02(m, 1H), 4.19(t, J=11.5Hz, 2H), 4.19(m, 1H), 4.99(m, 1H), 5.38(m, 2H), 5.80(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.10(m, 1H), 6.91(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.7(m).

【0144】本例において各工程で合成した化合物は以下のとおりである。

(1S, 5R, 6R, 7R) -2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6-[(1E)-4-フェノキシ-3-オキソ-1-ブテニル]-ビシクロ [3.3.0] オクタン-3-オン

¹H NMR(CDCl₃): δ 2.29(ddd, J=15.6, 4.9, 0.2Hz, 1H), 2.45-2.51(m, 1H), 2.60(dt, J=15.6, 6.6Hz, 1H), 2.83-2.95(m, 3H), 4.67(s, 2H), 5.08(td, J=4.6, 1.7Hz, 1H), 5.31(m, 1H), 6.60(dd, J=15.6, 1.0Hz, 1H), 6.84-6.87(m, 2H), 6.91(d, J=15.6, 7.8Hz, 1H), 6.98(t, J=7.3Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.44(t, J=7.3Hz, 2H), 7.58(dt, J=7.3, 1.2Hz, 1H), 7.97(dd, J=8.3, 1.2Hz, 2H).

【0145】 (1S, 5R, 6R, 7R) -2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシ-1-ブテニル]-ビシクロ [3.3.0] オクタン-3-オン

¹H NMR(CDCl₃): δ 2.2-2.9(m, 6H), 4.17(t, J=11.5Hz, 2H), 5.09(m, 1H), 5.29(m, 1H), 5.89(dt, J=15.6, 11.0Hz, 1H), 6.15(m, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 2H), 6.99(t, J=7.3Hz, 1H), 7.27(m, 2H), 7.41(m, 2H), 7.55(t, J=7.3Hz, 1H), 7.97

(d, J=7.3Hz, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -104.0(m).

【0146】 (1S, 5R, 6R, 7R) -2-オキサ-7-ヒドロキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシ-1-ブテニル]-ビシクロ [3.3.0] オクタン-3-オン

¹H NMR(CDCl₃): δ 2.0-2.8(m, 6H), 4.09(m, 1H), 4.20(t, J=11.5Hz, 2H), 4.94(m, 1H), 5.84(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.07(m, 1H), 6.91(d, J=7.8Hz, 2H), 7.02(t, J=7.3Hz, 1H), 7.31(m, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.6(m).

【0147】 (1S, 5R, 6R, 7R) -2-オキサ-3, 7-ジヒドロキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシ-1-ブテニル]-ビシクロ [3.3.0] オクタン

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.8-2.9(m, 6H), 3.96(m, 1H), 4.19(t, J=11.5Hz, 2H), 4.60-4.71(m, 1H), 5.56-5.65(m, 1H), 5.82(m, 1H), 6.11(m, 1H), 6.91(d, J=8.3Hz, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(t, J=7.8Hz, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103(m).

【0148】 [例10]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジン F2 α の合成

【0149】例9で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジン F2 α イソプロピルエステルを用い、例6と同様にして標題化合物を合成した。

【0150】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.60(m, 1H), 1.67(m, 2H), 1.83(m, 1H), 2.0-2.5(m, 8H), 2.47(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.18(t, J=11.7Hz, 2H), 4.18(m, 1H), 5.36(m, 2H), 5.80(dt, J=15.8, 10.5Hz, 1H), 6.09(m, 1H), 6.91(m, 2H), 6.99(m, 1H), 7.29(m, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.7(m).

【0151】 [例11]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジン F2 α エチルエステルの合成

【0152】例10で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジン F2 α を用い、例7と同様にして標題化合物を合成した。

【0153】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.55-1.75(m, 3H), 1.85(m, 1H), 2.05-2.50(m, 8H), 4.01(m, 1H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 4.20(t, J=11.7Hz, 2H), 4.21(m, 1H), 5.38(m, 2H), 5.81(dt, J=11.1, 15.7Hz, 1H), 6.10(ddt, J=2.0, 9.1, 15.7Hz, 1H), 6.91(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -103.3(m).

【0154】[例12]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α メチルエステルの合成

【0155】例10で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α を用い、例8と同様にして標題化合物を合成した。

【0156】 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.60(m, 1H), 1.67(m, 2H), 1.84(m, 1H), 2.0-2.4(m, 8H), 2.47(m, 1H), 3.66(s, 3H), 4.02(m, 1H), 4.20(t, J=12.0Hz, 2H), 4.20(m, 1H), 5.38(m, 2H), 5.80(dt, J=16.4, 10.8Hz, 1H), 6.10(m, 1H), 6.91(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -103.7(m).

【0157】[例13]

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステルの合成

【0158】(1S, 5R, 6R, 7R)-6-ホルミル-7-ベンゾイルオキシ-2-オキサ-ビシクロ

[3. 3. 0] オクタン-3-オンと2-オキソ-3-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-プロピルホスホン酸ジメチルより、例1、例2、例3、例4および例5と同様にして標題化合物を合成した。

【0159】 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23(d, J=6.1Hz, 6H), 1.6-2.5(m, 12H), 4.03(m, 1H), 4.17(t, J=11.4Hz, 2H), 4.22(m, 1H), 5.00(m, 1H), 5.39(t, J=5.0Hz, 2H), 5.76(m, 1H), 6.11(m, 1H), 6.83(d, J=1.8Hz, 2H), 7.02(t, J=1.8Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -103.5(m).

【0160】本例において各工程において合成した化合物は以下のとおりである。

(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6-[(1E)-4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-3-オキソ-1-ブテニル]-ビシクロ

[3. 3. 0] オクタン-3-オン

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.31(ddd, J=15.6, 4.9, 2.0Hz, 1H), 2.51(m, 1H), 2.65(dt, J=15.6, 6.5Hz, 1H), 2.87-2.98(m, 3H), 4.67(s, 2H), 5.11(dt, J=6.5, 2.0Hz, 1H), 5.35(m, 1H), 6.54(d, J=16.1Hz, 1H), 6.77(d, J=2.0Hz, 2H), 6.92(dd, J=16.1, 7.8Hz, 1H), 6.99(t, J=2.0Hz, 1H), 7.45(m, 2H), 7.60(m, 1H), 7.98(m, 2H).

【0161】(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-1-ブテニル]-ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オン

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.2-2.9(m, 6H), 4.12(m, 2H), 5.08(m, 1H), 5.31(q, J=6.1Hz, 1H), 5.85(m, 1H), 6.14(dd, J=15.9, 7.6Hz, 1H), 6.76(d, J=1.7Hz, 2H), 6.98(t, J=1.7Hz, 1H),

7.4-7.6(m, 3H), 7.94(m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -104 (m).

【0162】(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサ-7-ヒドロキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-1-ブテニル]-ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オン

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.04 (m, 1H), 2.4-2.9 (m, 5H), 4.08 (dt, J=6.1, 6.4Hz, 1H), 4.15 (t, J=11.5Hz, 2H), 4.95 (dt, J=4.4, 2.4Hz, 1H), 5.79 (dt, J=15.9, 11.2Hz, 1H), 6.06 (ddd, J=15.9, 8.0, 1.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.00 (t, J=1.7Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -103 (m).

【0163】(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサ-3, 7-ジヒドロキシ-6-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-1-ブテニル]-ビシクロ [3. 3. 0] オクタン

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.8-2.9(m, 6H), 3.97(m, 1H), 4.15 (t, J=12.2Hz, 2H), 4.65(m, 1H), 5.55-5.65(m, 1H), 5.77(m, 1H), 6.07(m, 1H), 6.82(m, 2H), 7.01(m, 1H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -103.5 (m).

【0164】[例14]

(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6-[4-(3-クロロフェノキシ)-3-オキソブチル]-ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オンの合成

【0165】例1で合成したエノン4. 08gの酢酸エチル(80ml)溶液に5% Pd-C (580mg)を加えて懸濁させ、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 1/1)で精製し、標題化合物3. 89gを得た。

【0166】 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.68(m, 1H), 1.81(m, 1H), 2.13(m, 1H), 2.35-2.52(m, 3H), 2.68(m, 1H), 2.78-2.95(m, 3H), 4.56(s, 2H), 5.10(dt, J=1.0, 6.0Hz, 1H), 5.20(dd, J=2.9, 3.3, 6.0Hz, 1H), 6.74(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.97(m, 1H), 7.19(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.97(m, 2H).

【0167】[例15]

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステルの合成

【0168】例14で合成したケトンより、例2、例3、例4および例5と同様にして標題化合物を合成した。

【0169】 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.22(d, J=6.4Hz, 6H), 1.43(m, 2H), 1.65-1.75(m, 4H), 1.9-2.5(m, 10H), 3.95(m, 1

H), 4.10(m, 2H), 4.20(m, 1H), 5.00(m, 1H), 5.41(m, 2H), 6.82(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.22(m, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -105.7(m).

【0170】本例において各工程で合成した化合物は以下のとおりである。

(1S, 5R, 6R, 7R) - 2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6- [3, 3-ジフルオロ-4-(3-クロロフェノキシ) プチル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オン

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.68(m, 2H), 2.2-2.5(m, 6H), 2.72(m, 1H), 2.94(dd, J=18.3, 10.7Hz, 1H), 4.11(t, J=11.5Hz, 2H), 5.12(dt, J=5.7, 1.0Hz, 1H), 5.27(m, 1H), 6.78(ddd, J=5.9, 2.5, 1.7Hz, 1H), 6.90(t, J=2.2Hz, 1H), 7.01(m, 1H), 7.21(t, J=8.1Hz, 1H), 7.44(t, J=7.7Hz, 2H), 7.54(m, 1H), 7.99(m, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -106.1 (m).

【0171】(1S, 5R, 6R, 7R) - 2-オキサ-7-ヒドロキシ-6- [3, 3-ジフルオロ-4-(3-クロロフェノキシ) プチル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オン

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.55-1.68(m, 2H), 1.89(m, 1H), 2.1-2.6(m, 6H), 2.85(dd, J=18.8, 11.2Hz, 1H), 4.05(m, 1H), 4.10(m, 2H), 4.98(ddd, J=7.1, 6.8, 2.2Hz, 1H), 6.81(ddd, 8.3, 1.7, 1.0Hz, 1H), 6.92(t, J=2.2Hz, 1H), 7.01(m, 1H), 7.23(t, J=8.3Hz, 1H). ¹⁹F NMR(CDCl₃): -106.0 (m).

【0172】【例16】

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2αの合成

【0173】例15で合成した16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2α イソプロピルエステルより、例6と同様にして標題化合物を合成した。

【0174】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.41(m, 2H), 1.65-2.40(m, 14H), 3.95(m, 1H), 4.10(t, J=11.6Hz, 2H), 4.17(m, 1H), 5.40(m, 2H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 7.00(m, 1H), 7.22(m, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -105.8(m).

【0175】【例17】

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2α メチルエステルの合成

【0176】例16で合成した16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2αより、例8と同様にして標題化合物を合成した。

【0177】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.42(m, 2H), 1.7-2.4(m, 14H), 3.67(s, 3H), 3.95(m, 1H), 4.11(t, J=11.5Hz, 2H), 4.20(m, 1H), 5.41(m, 2H), 6.81(m, 1H), 6.93(m, 1H), 7.00(m, 1H), 7.23(m, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -105.8(m).

【0178】【例18】

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2α イソプロピルエステルの合成

【0179】(1S, 5R, 6R, 7R) - 6-ホルミル-7-ベンゾイルオキシ-2-オキサ-ビシクロ

[3. 3. 0] オクタン-3-オンと2-オキソ-3-フェノキシ-プロピルホスホン酸ジメチルより、例1、例14、例2、例3、例4および例5と同様にして標題化合物を合成した。

【0180】¹H NMR(CDCl₃): δ 1.23(d, J=6.4Hz, 6H), 1.4-2.5(m, 18H), 3.95(m, 1H), 4.10-4.94(m, 3H), 5.00(m, 1H), 5.42(m, 2H), 6.92(m, 2H), 7.01(m, 1H), 7.31(m, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -105.7(m).

【0181】本例において各工程で合成した化合物は以下のとおりである。

(1S, 5R, 6R, 7R) - 2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6-(4-フェノキシ-3-オキソプチル)-ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オン

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.74(m, 2H), 2.13(m, 1H), 2.32-2.52(m, 3H), 2.66(m, 1H), 2.80-2.93(m, 3H), 4.57(s, 2H), 5.09(m, 1H), 5.20(m, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 2H), 6.99(t, J=7.3Hz, 1H), 7.28(m, 2H), 7.43(m, 2H), 7.55(t, J=7.3Hz, 1H), 7.98(d, J=7.3Hz, 2H).

【0182】(1S, 5R, 6R, 7R) - 2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6-(3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシプチル)-ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オン

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.67(m, 2H), 2.18-2.54(m, 6H), 2.72(m, 1H), 2.94(dd, J=18.3, 10.5Hz, 1H), 4.13(t, J=11.5Hz, 2H), 5.11(m, 1H), 5.26(m, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 2H), 7.01(t, J=7.3Hz, 1H), 7.30(m, 2H), 7.44(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.99(d, J=7.3Hz, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -105.9 (m).

【0183】(1S, 5R, 6R, 7R) - 2-オキサ-7-ヒドロキシ-6-(3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシプチル)-ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オン

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.47-1.68(m, 2H), 1.89(m, 1H), 2.0-2.2(m, 3H), 2.32(dt, J=15.1, 5.9Hz, 1H), 2.51-2.60(m, 2H), 2.84(dd, J=18.8, 11.0Hz, 1H), 4.09(m, 1H), 4.13(t, J=11.5Hz, 2H), 4.98(m, 1H), 6.92(d, J=8.3Hz, 2H), 7.02(t, J=7.3Hz, 1H), 7.32(t, J=7.8Hz, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃): -105.9 (m).

【0184】(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサ-3, 7-ジヒドロキシ-6-(3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシブチル)-ビシクロ[3. 3. 0]オクタン

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.4-2.5(m, 10H), 3.95(m, 1H), 4.12(t, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 4.68(m, 1H), 5.54-5.67(m, 1H), 6.92(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.01(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.31(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -105.6 (m).

【0185】[例19]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α の合成

【0186】例18で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステルより、例6と同様にして標題化合物を合成した。

【0187】 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.4-2.4 (m, 18H), 3.96 (m, 1H), 4.12 (t, 1.7Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.30 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -105.7 (m).

【0188】[例20]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α エチルエステルの合成

【0189】例19で合成した16-フェノキシ-15*

1) 点眼液 100ml中

化合物A

濃グリセリン

ポリソルベート80

リン酸二水素ナトリウム二水和物

滅菌精製水

1N塩酸または1N水酸化ナトリウム

pH

【0196】上記処方において、化合物Aの量を変え、添加剤の量を適宜増減させることで、0.001% (w/v) 点眼液、0.005% (w/v) 点眼液、0.05% (w/v) 点眼液および0.1% (w/v) 点眼液が調製できる。

【0197】また、上記処方において、化合物Aのかわりに例8で合成した16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α メチルエステル(以下、化合物Bとする)、例21で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, *

2) 眼軟膏 100g中

*-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α より、例7と同様にして標題化合物を合成した。

【0190】 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.25(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.4-2.7(m, 18H), 3.95(m, 1H), 4.09-4.18(m, 5H), 5.41(m, 2H), 6.92(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -105.7(m).

【0191】[例21]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α メチルエステルの合成

【0192】例19で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α より、例8と同様にして標題化合物を合成した。

【0193】 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.4-2.6(m, 18H), 3.66(s, 3H), 3.95(m, 1H), 4.10-4.19(m, 3H), 5.41(m, 2H), 5.76(m, 1H), 6.92(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.31(m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -105.7(m).

【0194】[例22(製剤例)] 例12で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α メチルエステル(以下、化合物Aとする)を用いた点眼液ならびに眼軟膏の代表的な製剤処方例を示す。

【0195】

10	mg
2500	mg
2000	mg
200	mg
適量	
適量	
6.0	

※19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α メチルエステル(以下、化合物Cとする)、例9で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステル(以下、化合物Dとする)を用い、添加剤の量を適宜増減させることで同様に、化合物B、化合物Cまたは化合物Dの0.001% (w/v) 点眼液、0.005% (w/v) 点眼液、0.01% (w/v) 点眼液、0.05% (w/v) 点眼液および0.1% (w/v) 点眼液が調製できる。

【0198】

41	
化合物A	0.1 g
流動パラフィン	20 g
白色ワセリン	77.9 g
精製ラノリン	2 g

42

【0199】上記処方において、化合物Aのかわりに化合物B、化合物Cまたは化合物Dを用いることで同様な眼軟膏が調製できる。

* 【0200】また、薬理試験の項で比較薬物として用いたラタノプロストの点眼液の処方例についても示す。

* 【0201】

・点眼液 100ml 中	
ラタノプロスト	10 mg
濃グリセリン	2500 mg
ポリソルベート80	2000 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	200 mg
滅菌精製水	適量
1 N塩酸または1 N水酸化ナトリウム	適量
pH	6.0

【0202】上記処方において、ラタノプロスト量を変化させ、添加剤の量を適宜増減して0.1% (w/v) 点眼液が調製できる。

【0203】【例23 (薬理試験)】本発明化合物の眼疾患に対する医薬としての有用性を見いだすために、眼圧への影響およびメラニン産生への影響を検討した。また、眼刺激性についても福井らの方法(「現代の臨床」, Vol. 4, 277-289(1970)) に準じて検討したところ、本発明化合物はラタノプロストとほぼ同等の低い眼刺激性を有していた。

【0204】1) 眼圧への影響

PGF₂αのトロメタミン塩やイソプロピルエステルについて眼圧への作用を検討した例として、カニクイザルを用いての報告がある(Exp. Eye Res., 61, 677-683 (1995))。そこで、上記文献に記載された方法に準じて本発明化合物の眼圧への影響を、1回点眼および2週間反復点眼で検討した。

※ 【0205】(a) 1回点眼試験

(実験方法) 体重2.5~7.5 kg (3~10才齢) のカニクイザルを実験に供した。被験化合物投与直前および投与後4、6、8時間の眼圧をそれぞれ測定した。

20 眼圧測定は、ケタミン(5~10 mg/kg、筋肉内投与) 麻酔下で、空圧平式眼圧計を用いて行った。

【0206】(結果) 表1に実験結果の一例として、化合物A、化合物B、化合物Cまたは化合物Dの各0.01% (w/v) 点眼液および0.1% (w/v) 点眼液を20μl点眼したときの、初期眼圧(点眼直前の眼圧)に対する眼圧の経時変化を示す。また、緑内障治療薬として知られているラタノプロストの0.01% (w/v) 点眼液および0.1% (w/v) 点眼液を点眼したときの結果も併せて示す。□ 内は例数を示す。

30 【0207】

【表1】

		点眼後の眼圧変化(mmHg)		
		4時間	6時間	8時間
化合物A (0.01%)	[7]	-1.7	-2.3	-2.3
(0.1%)	[8]	-2.6	-3.0	-3.1
化合物B (0.01%)	[10]	-0.9	-1.0	-1.0
(0.1%)	[9]	-1.3	-1.4	-2.0
化合物C (0.01%)	[9]	-0.6	-1.2	-2.0
(0.1%)	[9]	-1.0	-0.4	-2.0
化合物D (0.01%)	[12]	-0.1	-0.8	-1.3
(0.1%)	[12]	-0.8	-1.6	-2.3
ラタノプロスト(0.01%)	[5]	-0.4	-1.2	-0.6
(0.1%)	[8]	-0.8	-1.3	-0.8

【0208】表1に示したように、眼圧は本発明化合物点眼後4時間ですでに低下しており、この眼圧低下は点

50 眼後8時間でも認められた。また、眼圧下降の程度はラタノプロストと比較して化合物A点眼後6時間では約2

倍、化合物A点眼後8時間では約4倍となった。このことは、本発明化合物が持続性に優れた眼圧下降作用を有していることを裏付けている。

【0209】(b) 2週間反復点眼試験

(実験方法) 体重2.4～5.6kg(3～8才齢)のカニクイザルを実験に供した。14日間連日、1日1回、片方の眼に被験化合物点眼液を、もう一方の眼に基剤(被験化合物を除いた、被験化合物点眼液と同一処方の点眼液)をそれぞれ20 μ l点眼した。眼圧測定は、ケタミン(5～10mg/kg、筋肉内投与)麻酔下で、空圧平式眼圧計を用いて行った。

【0210】(結果) 表2に実験結果の一例として、化*

* 化合物Aもしくは化合物Bの各0.1%(w/v)点眼液、または、化合物Dの0.01%(w/v)点眼液もしくは0.1%(w/v)点眼液を点眼したときの、投与1日目、3日目、7日目、10日目および14日目の点眼後6時間における左右眼の眼圧差〔(被験化合物点眼眼の眼圧) - (基剤点眼眼の眼圧)〕を示す。また、緑内障治療薬として知られているラタプロストの0.1%(w/v)点眼液を点眼したときの結果も併せて示す。〔 〕内は例数を示す。

【0211】

【表2】

		左右眼の眼圧差 (mmHg) 〔(被験化合物点眼眼の眼圧) - (基剤点眼眼の眼圧)〕				
		1日目	3日目	7日目	10日目	14日目
化合物A(0.1%)	[7]	-0.5	-2.7	-3.4	-3.3	-2.6
化合物B(0.1%)	[7]	-0.5	-2.5	-3.2	-2.8	-1.9
化合物D(0.01%)	[7]	-2.1	-2.8	-3.0	-2.2	-1.9
(0.1%)	[7]	-1.6	-4.4	-3.9	-2.7	-2.4
ラタプロスト(0.1%)	[7]	-0.6	-2.1	-1.7	-0.7	-0.3

【0212】表2に示したように、眼圧は本発明化合物点眼3日目以降で顕著に低下しており、この眼圧低下は点眼14日目まで認められた。また、眼圧下降の程度はラタプロストと比較して化合物D点眼で約2～8倍となった。なお、いずれの眼圧測定時においても、角膜に混濁は見られず、結膜の血管も正常、結膜の腫脹もみられず、分泌物も認められなかった。このことは、本発明化合物が優れた眼圧下降作用を有していることを裏付けている。

【0213】2) メラニン産生への影響

メラニン産生を検討した例として、B16色素細胞を用いてメラニン産生に関与しているチロシナーゼのmRNAの発現に対するピロロキノリンキノンの作用についての報告がある(Life Sci., 56, 1707-1713 (1995))。そこで、上記文献に記載されているB16色素細胞を用いて本発明化合物のメラニン産生への影響を検討した。

※【0214】(実験方法) あらかじめ37℃・5%CO₂の条件下で24時間培養したB16色素細胞(2×10³ cells/ml)の培養液に、被験化合物を添加し、37℃・5%CO₂の条件下で48時間培養した。培養液の交換、被験化合物の添加を行い、37℃・5%CO₂の条件下でさらに48時間培養した。培養液を別に移し、B16色素細胞は0.1N水酸化ナトリウム-10%トリトンX混合液に溶解した後、培養液および細胞溶解液の吸光度(波長415nm)を測定した。

【0215】合成メラニン標準液を用いて検量線を作成し、培養液および細胞溶解液中のメラニンの絶対量を算出した。なお、培養液中のタンパク量を測定しておき、メラニン含量は、下記の式により求めた被験化合物を添加しない場合に対する相対比率で表した。

【0216】

【数1】

$$\text{メラニン含量 (\%)} = \frac{(A_1 + B_1) / P_1}{(A_2 + B_2) / P_2} \times 100$$

A₁: 被験化合物非存在下での培養液の吸光度
B₁: 被験化合物非存在下での反応溶解液の吸光度
P₁: 被験化合物非存在下での反応溶解液中のタンパク量

A₂: 被験化合物存在下での培養液の吸光度
B₂: 被験化合物存在下での反応溶解液の吸光度

P₂: 被験化合物存在下での反応溶解液中のタンパク量

【0217】(結果) 表3に実験結果の一例として、化合物A、化合物Bまたは化合物Cのフリー体(カルボン酸)添加によるB16色素細胞のメラニン産生への影響を示す。また、緑内障治療薬として知られているラタプロストのフリー体(カルボン酸)を添加したときの結

果も併せて示す。なお、化合物Dのフリー体は化合物Aのフリー体と同一の化合物である。

【0218】

【表3】

	添加濃度		
	1 μ M	10 μ M	100 μ M
化合物A	102%	113%	111%
化合物B	110%	122%	107%
化合物C	107%	116%	127%
ラタノプロスト	109%	136%	224%

【0219】表3に示したように、本発明化合物を添加*

*してもメラニンの含量は添加しない場合に比べて、100 μ M添加で添加しない場合の約1.1~1.3倍とそれほど大きな影響は認められなかった。一方、ラタノプロストでは、10 μ M添加で添加しない場合の約1.4倍、100 μ M添加で約2.2倍のメラニン含量が認められた。このことは、本発明化合物がメラニン産生に対してほとんど影響はなく、連続点眼による虹彩色素沈着を引き起こさないことを裏付けている。

【0220】

- 10 【発明の効果】上記の薬理試験の結果から、本発明化合物は持続性の優れた緑内障治療薬として有用であり、眼刺激性がほとんどなく、メラニン産生にほとんど影響しないことが明らかとなった。

フロントページの続き

(72)発明者 景山 正明
奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬
株式会社研究所内

(72)発明者 中島 正
奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬
株式会社研究所内

(72)発明者 中野 貴志
神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地
旭硝子株式会社内

(72)発明者 森 信明
神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地
旭硝子株式会社内

(72)発明者 笹倉 英史
神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地
旭硝子株式会社内

(72)発明者 松村 靖
神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地
旭硝子株式会社内

(72)発明者 森澤 義富
神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地
旭硝子株式会社内